



内分泌干扰化学物 (EDCs)

使性别变模糊吗?

虽然科学家们只是假设内分泌干扰化学物 (EDCs) 暴露对人类健康存在各种不利影响,却引发了对胎儿期和儿童期暴露EDCs可能引起人类性征、性发育和行为,生殖能力和性别比例等各种异常的忧虑的争论。科学家们今天提出了有关人类潜在影响的难题:EDC暴露对男人或女人的生育力有损害吗?它们会引起生殖器官畸形、生殖发育受阻或睾丸癌及乳腺癌吗?胎儿EDCs暴露改变性表型吗?它们会改变以后性别相关的神经生物学特性和行为,如活动行为和空间能力吗?这种暴露与儿童先天性性别不明的病因有关吗?

EDCs是指一类物质,它们都具有已知或疑似与性激素受体及代谢途径有关的活性。被研究得最多也最广为人知的是环境雌激素,它能模仿雌二醇,与雌激素受体(ERs)结合。ER激动剂包括杀虫剂甲氧氯,某些多氯联苯(PCBs)、双酚A(BPA;大量用于聚碳酸酯塑料生产)、药物雌激素,如己烯雌酚(DES)和炔雌醇,以及植物雌激素(天然存在于许多植物中,以大豆异黄酮及相关物质最著名)。还有一些已知的ER拮抗剂,或抗雌激素。抗雄激素,或雄激素受体(AR)拮抗剂,包括杀真菌剂乙烯菌核利,DDT代谢产物 p,p' -DDE,某些邻苯二甲酸酯(用于软化聚氯乙烯塑料的一组化学物),以及某些PCBs。还有影响特定内分泌靶位点的其它各种EDCs。EDCs在相对天然激素的效力,以及与靶受体的亲和力上差异很大。有些已证明是通过非受体介导机制,例如通过干扰激素合成起作用。

很多文献已经报道了许多关于胎儿暴露于高剂量的内分泌干扰化学物(如DES,某些PCBs和DDT)的案例。对于EDCs高剂量暴露是否会产生性别相关的影响,答案显然是肯定的。但是象上述那样高剂量暴露的情况是相当罕见和偶发的。低剂量暴露(通常定义为相当于环境水平的剂量),以及在发育的某些关键窗口期,某些EDCs宫内低剂量暴露会对以后胎儿发育和成人结局产生长远、持久的影响,是目前争论的中心问题。

不同意这一观点者认为,到目前为止,尚无确凿证据表明低剂量

暴露会产生任何有害人类健康的影响。但如果低剂量暴露经证实确实是一种威胁的话,公共健康显然会处于危险中,管理机构的风险评估方法就需要修正,某些常见化学物(包括一些大量生产且有重要经济价值的化学物)可能就要淡出市场。

在发表于2000年6月EHP上的一篇EDCs与人类健康问题的综述中,德克萨斯A&M大学环境和遗传医学中心主任Stephen Safe总结说“内分泌干扰物在人类疾病中所起作用尚未完全确定;然而,现有的证据还不够有说服力。”密苏里-哥伦比亚大学发育生物学家Frederick vom Saal不同意这种观点,依据是那篇综述发表之后几年中的研究结果。“最终的结论不是它对人类健康的影响,”他说,“就我们已有的动物和人类证据数量而言,显然有着巨大的差别,但这与裁决EDCs是否对人类有影响完全是两码事。”但有一点可能是两位科学家都同意的,那就是目前问题仍多于答案。

精密的程序

内分泌系统,由下丘脑、垂体、睾丸、卵巢、甲状腺、肾上腺和胰腺组成,是人体的重要通讯网络。它通过分泌起精密化学信使作用的激素调节特定组织和器官的功能。生殖系统的发育和调节是内分泌系统的重要功能之一。

性决定和性发育开始于妊娠早期,胚胎生殖腺分化为睾丸或卵巢。如果Y染色体上有Sry基因,受激活后就会触发一系列复杂的激素反应,最终诞生的男婴具有部位和功能均正常的男性必备的全套器官。如无Sry基因,妊娠结束会分娩一个女婴。女性表型被认为是哺乳动物生殖发育的“默认”途径。

在内分泌系统分泌的各种性激素(如雌激素和睾酮)引导下,性器官在整个妊娠期不断分化和发育。男性和女性一样,生殖发育的整个过程对性激素水平的细微变化极其敏感,尤其在发育的某些关键窗口期。

在发表于1989年《动物科学》(*Journal of Animal Science*)杂志上的几篇文章中,vom Saal通过一系列小鼠实验证实了这种敏感性。

这些研究表明在多胎生动物中位置相邻的雄性和雌性胚胎有可能彼此传递微量激素，产生明显的表型变化。“我们发现大约十亿分之一的睾丸激素和大约万亿分之二十的雌二醇[内源性雌激素]的差别实际就预示着完全不同的脑结构、行为特性、酶水平，以及组织中的受体水平、血液中的激素水平——你不用去找……在这些动物中无一例外，”Vom Saal说。如此精密定时并精确控制的程序为EDCs暴露引起紊乱提供了种种机会。这些化学物质模拟激素，能通过复制、增强、阻挡或改变激素反应等多种多样的方式干扰分化和发育。发育中的胚胎和出生不久的新生儿可能缺乏成人的代谢机制，这些机制帮助解毒和分解化学物，维持系统的动态平衡。胚胎组织的迅速分裂和分化，如此高度活跃的细胞活动也极易使正常发育受干扰。相对于成人、胚胎和儿童的身体质量如此之小，就到达靶组织的相对剂量而言，暴露水平被放大了。有时候，外源性DECs可能与血浆激素结合蛋白的结合率非常低，从而以非结合状态在体内漫游，其影响尚不清楚。

在有待发现的关于DEC暴露对胚胎影响的问题中，有许多与所谓的健康和疾病的发育起源新概念(近来常称为成人疾病的胎儿基础)有关。“人们刚刚才认识到这确实是可能的，”内分泌干扰研究的先驱，NIEHS科学家Retha Newbold说。他数十年致力于外源性雌激素，尤其DES作用的

研究。“发育期低剂量EDCs暴露可能不会导致畸形或者能被一眼发现的问题，”她说，“但低剂量暴露仍可能有长期影响，例如代谢改变，引起以后癌症的变化或引起不育。”

影响的证据

EDC暴露引起生殖和发育异常在鸟类、蛙类、海豹、北极熊、海生软体动物及数十种其它野生动物中均已有文献报道。例如，Apopka湖中的美洲鳄(由于周围农业活动过度，存在一个污水处理设施以及1980年大量喷洒包括DDT和DDE在内的杀虫剂，Apopka湖成为佛罗里达州污染最严重湖泊之一)已表现出“雌性化”了。动物学家Louis J. Guillette, Jr.及其同事在1994年8月EHP上首次报道了雄性动物阴茎变短，睾丸激素水平降低，而雌性动物的雌激素水平过高。在好几种鱼群，尤其是生活在靠近纸浆和造纸厂及污水处理厂附近的鱼群中，见到性反转(一种性别的动物成熟时具有另一性别的生殖器官和性能力)和性比失衡(一种性别的比例异常高于另一种性别)现象。另有报道表明暴露于避孕药妇女排泄到水源中EDCs的野生动物的生殖受到影响。

见诸于野生动物种群的许多有害后果已在实验室中通过实验得到重现，证实了EDCs在其中所起的作用。报道这些证据的文章中，有篇发表在EHP 1997年5月的文章报道了Guillette, D.

Andrew Crain及其同事重现了美洲鳄类固醇合成(性激素生成)的改变。比较近的有EHP 2004年12月刊中的文章，Jon Nash和同事证明药物炔雌醇环境浓度下长期实验室暴露引起斑马鱼生殖缺陷。

根据环境问题科学委员会/国际纯化学和应用化学联盟(SCOPE/IUPAC)出版的《纯化学和应用化学》(Pure and Applied Chemistry)75卷，11/12期(2003年)发表的有关EDCs的报道，已知或怀疑受这些化学物影响的动物有200多种。“野生动物内分泌干扰的证据之多是确凿无疑的。”Rutgers大学细胞生物学和神经科学教授，SCOPE/IUPAC项目联合主席Joanna Burger说。

SCOPE/IUPAC报告对于内分泌干扰物对人类影响的程度不太确定。“要得出人类群体是否受到EDCs潜在严重威胁的结论为时尚早，但显然需要加强警惕，”作者写道。“然而，多少令人欣慰的是经过十年大量研究，尚未发现低水平环境EDCs暴露引起人类疾病的肯定证据。”但是，报告进一步指出“即使用受体为基础的测试体系未发现EDC是诱导剂，但类固醇生物合成和代谢的化学干扰会对健康产生不利的影响。这是一个重要的研究领域，因为在动物中发生的有些内分泌干扰的例子源自类固醇合成酶抑制剂，如 5α -还原酶和芳香化酶的暴露。已知这类物质中有些在人类中有活性，并成功地用于许多人类激



观察野生动物：研究资料证明有些野生动物，如美洲鳄和北极熊暴露于EDC后引起生殖和发育异常，但这些结果对人类的意义仍不清楚。

素疾病的治疗。”作者认为评估这类影响需要体外和体内技术相结合的综合筛查。

世界卫生组织国际化学安全署2002年发表的题为《全球内分泌干扰物科学情况评估》(*Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors*)的综合报告得到类似结论。报告声称“虽然很明显某些环境化学物能干扰正常激素过程,但鲜有证据表明人类健康已经受到内分泌活性化学物暴露的有害影响。然而,有充分的证据可以得出有些种类野生动物出现了内分泌介导的有害影响的结论。”迄今检测EDC诱导的人类影响的研究,并未得到一致和肯定的结果。在引用了这一事实后,该组织写道,虽然这说明EDCs特性的证据不足,“但这样分类并不意味着我们可以不重视EDCs的潜在影响;相反,突出了更严格研究的必要性。”

《全球评估》(*Global Assessment*)进一步指出,表明人类易受EDCs影响的仅有证据目前来自高剂量暴露的研究。事实上,有明确证据表明子宫内EDC暴露能改变人类生殖道发育和生理学。DES是对其特性了解得最完全的例子,这是一种合成雌激素,上世纪四十年代至七十年代为防止流产曾作为处方药给美国及其它国家的数百万孕妇。已知该药在服用DES妇女的数千名女儿中引起一种少见的阴道癌,并对这些妇女的儿子和女儿产生多种有害的生殖道影响。

DES的例子可视为胎儿期EDC暴露的最糟糕例子—有意识地给予高剂量强效雌激素化学物。从另一角度看,这也为研究者提供了少有机会,在条件得以较好控制的前提下、在明确规定的人群中,研究胎儿期EDC暴露于单一高效物质的影响。

Newbold在其研究过程中,建立一种DES暴露小鼠模型,经证明该模型对研究DES和其它环境雌激素影响,尤其是那些结果仅在以后生活中才表现出来的影响极其有用。“应用该实验模型,我们能提出许多关于DES的问题,这些问题将告诉我们较弱环境雌激素的情况,”她说。“我们可以改变暴露时间和暴露量,而且我们可以研究不同的靶组织。”

该动物模型已经复制出了DES暴露人群的许多畸形,而且还预见到了在人群中的某些结局。“我们发表的许多DES暴露小鼠的生殖异常,例如睾丸未降和雌性输卵管异常的文章[见《癌症研究》(*Cancer Research*)1985年10月刊和《致

畸、致癌和致突变》(*Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis*)第五卷第六期(1985)],后来在DES暴露人群中也有报道。”Newbold说。

与邻苯二甲酸酯的联系

但是,动物数据和人类结果间可靠的相关性很难验证,要证明人类的周围环境水平EDCs暴露(即非溢出和其他急性污染事件)与有害健康影响的关系时尤其如此。对于邻苯二甲酸酯一类化学物情况有所不同。

邻苯二甲酸酯通常广泛用于各种消费品,例如溶剂,软塑料及化妆品。国家卫生和营养研究调查表明美国大多数人口的体内可检测到几种邻苯二甲酸酯。关于啮齿类动物胎儿期邻苯二甲酸酯暴露已有大量文献报道。这些影响包括宫内暴露与肛门生殖器距离(AGD),或直肠与阴茎根部距离为生物学标记的雄性动物异常的关系。AGD已证明是胎儿期抗雄激暴露的灵敏指标。生殖器畸形学将其称之为“邻苯二甲酸酯综合症”。

在首个研究AGD和人类EDC暴露的研究中,Rochester大学妇产科教授Shanna Swan及其同事收集了参加多中心妊娠队列研究-未来家庭研究的85对母子数据。经分析在母亲的尿液中发现有几种邻苯二甲酸酯代谢产物,对2~36个月龄男婴进行包括AGD在内的生殖器发育特征检查,这是标准化衡量肛门生殖器发育的指数(AGI)。

虽然研究者未发现明显生殖器畸形或疾病的迹象,但他们确实发现母亲体内有四种邻苯二甲酸酯代谢物浓度升高与婴儿AGI短于预期值有关,这一发现报道于2005年8月刊的EHP。而重要的是,在胎儿期邻苯二甲酸酯代谢产物暴露的男婴中发现AGI缩短,其暴露浓度与四分之一美国女性人口所发现的浓度相当。短AGI男婴显然还有可能患睾丸下降不全(隐睾症)。“我们知道睾丸下降不全是精液质量下降,精子计数降低,[生育能力减弱],以及睾丸癌的风险因素,”Swan说。虽然要预见成年时的结局显然是不可能的,但她说这些婴儿将来有患睾丸发育不全综合症(TDS)的危险。

TDS的概念是由丹麦研究者Niels Skakkebæk及其同事提出的,其中四个男性生殖有害指标—精液质量受损、隐睾症、尿道下裂(尿道位置异常)和睾丸癌是相关的风险因素。Swan说,“TDS

是指睾丸发育终止在胚胎期,象对出生时的影响一样,对成年期会产生影响。这肯定就是我们在啮齿类动物中见到的现象,这项研究是我们在人类中发现TDS的首个证据。”

Swan的研究是首次将人群为基础,可测定的低水平EDC暴露,观察到的生理影响和可靠的生物学基础相结合的研究。甚至持怀疑态度的Safe也说这回答EDC和人类健康的许多问题所需的研究类型。“这看来是个好方法,揭示相关性,”他说。“它是否是能揭示某些原因,它是否能说明问题,我不知道。这需要在不同场合,用越来越综合的测定法重复实验。”Swan正打算这么做,并且通过对2~5岁男童和女童的性角色行为测定跟踪她目前的妊娠队列研究。

位于弗吉尼亚州阿灵顿的贸易组织,美国化学委员会邻苯二甲酸酯小组坚持“环境相关剂量的邻苯二甲酸酯对人有害的影响并无充分可信的证据,”小组负责人Marian Stanley说。对于Swan的研究,Stanley说,“该研究认为某些低分子量邻苯二甲酸酯,尤其是邻苯二甲酸二乙酯与男婴受到的某些影响有关,但这一影响在啮齿类动物中仅在极高剂量下出现,因而政府审查机构并不将其视为具有生殖或发育影响。”

Stanley也指出研究中使用的生物学标记问题。“我认为所使用的测定方法仍有争议。你们看到的啮齿类动物AG距离,虽然这是一种标记,但肯定不是生物学效应,”她说。“我认为这项研究已被论文作者外的许多人夸大了。”

EDCs与性比

性比(男性活产儿对女性活产儿的比例)在全世界总体上是非常衡定的,通常每出生100名女婴,就会有102~108名男婴出生。然而,近年有许多报告提出EDC环境和职业暴露会改变特定人群的性比。

发表在2005年7月版《人类生殖》(*Human Reproduction*)上的一项这类研究中,一群瑞典研究人员分析了149名渔民的血液和精液样品,研究长期暴露于有机氯污染物CB-153(一种PCB)和 p,p' -DDE是否影响含Y染色体和X染色体精子的比例。他们发现这两种化学物暴露水平的升高与较高比例Y染色体精子相关。研究人员的结论是,他们发现的Y染色体精子比例升高可能引起男性出生比例升高,为长期暴露于有机污染物后代性比的改变增加了证据。

发表于2005年10月刊EHP上的一项研究用

流行病学方法对该问题进行了研究。渥太华大学医学系教员Constance Mackenzie与其同事报道了安大略省近 Sarnia 的 Aamjiwnaang 第一国立社区居民的性比明显失衡。他们发现过去五年内 Aamjiwnaang 出生男婴的比例明显下降，过去十年虽然下降较少但仍非常显著。虽然原因未能确定，但作者指出该社区紧邻几大石化、聚合物和化学工厂，以前的研究（如1976年意大利 Seveso 工业事故后的研究）已经证明污染物，例如EDCs 暴露能影响这些工厂附近小社区的性比。作者建议应作进一步评估以确定社区居民受到的潜在暴露。[欲了解该研究详情，参见本期 p.A686 “性比改变”]

它们的剂量到底多低？

什么时候假说不再是假说，而是能够促进管理和决策的经过验证的科学概念？对于有关低剂量 EDCs 暴露的生物学作用或有害影响的所谓“低剂量假说”，这个问题可谓一箭中的。vom Saal 小组1997年1月在 *EHP* 首次发表饲以低剂量BPA 母鼠产出的雄性小鼠前列腺肥大。自从该结果发表以来，这一问题已经争论了多年。今天，对于 vom Saal 的发现是否能被完全重复，美国环境保护局（EPA）是否应修订其风险评估程序以反映低剂量EDCs的潜在有害影响，人们仍争论不休。

有些低剂量假说支持者认为传统毒理学风险评估方法不适用于 EDCs 评估。目前应用的方案设想化学物暴露反应呈线性剂量依赖关系，在确

定观察到有害影响的最低水平后，增加一个安全因子得到正式参考剂量，即认为安全的人类日摄入量。Vom Saal 以及其他人的实验工作均假定 EDCs 表现 U型剂量反应曲线，在极低剂量（常常低于目前参考剂量几个数量级），以及极高剂量下均激发生物学活性。

支持者还声称内分泌干扰过程本身在本质上不同于许多其它毒理学过程，它通过新作用机制影响到多种高度灵敏的途径（尤其是胎儿期），其中许多机制至今仍不了解。他们还说，介导EDCs 反应的内分泌信号途径已进化，起强力放大器的作用，致使对极低浓度暴露的反应出细胞功能的巨大变化。

有一种化学物成了争论的焦点，那便是 BPA。根据 vom Saal 统计，经专家评审证明低剂量 BPA 有显著生物学效应的论文现在已发表 100 多篇（几乎半数发表于近两年），相反报道无影响的仅 21 篇。他深信 BPA 的广泛暴露对人类健康构成威胁。

与之相反，美国塑料委员会的聚碳酸酯业务部执行主任 Steve Hentges 声称：“就我们的目的而言，我们需要知道的是，任何相关剂量 BPA，尤其是人们实际暴露水平 BPA 对人类健康产生影响吗？当你通览所有证据，尤其是查看设计用于寻找健康影响的综合研究时，你找不到证据。”

工业集团还认为证据数量不足以支持 BPA 低剂量影响的观点。“不只是我们这么说，”

Hentges 说道。“实际上，全球所有关注这一问题的政府机构，根据他们管理BPA的方法或BPA管理的观点，得出了事实上同样的结论。”他承认过去几年里该领域进行了相当多新研究，但声称“即使进行了新研究，我们认为并未增加证据的份量。”

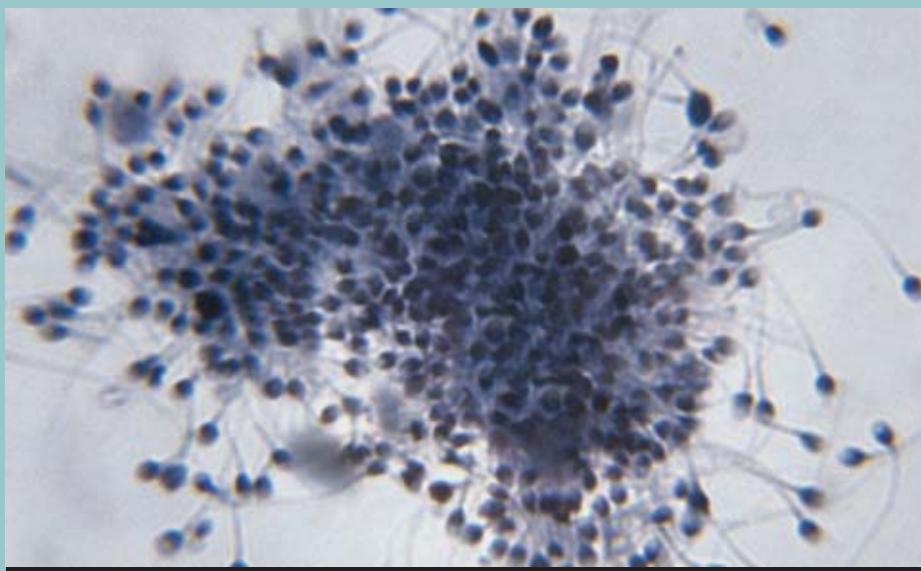
EPA对此问题的立场如何呢？该机构研究和开发办公室正在实施一项多年计划，以确定 EPA 在 EDC 研究领域的日程和目标。该计划是 EPA 内分泌干扰物研究项目的一部分，该项目研究日程为期 5~10 年，2001 年开始围绕 EDC 暴露和影响的科学进行综合研究。综合项目约在国会授权的同时启动，根据 1996 年食品质量保护法，指导 EPA 制订 EDCs 筛查和测试计划。

对于 EDCs 对公共健康的影响和低剂量方法学纳入 EPA 风险评估方案这两个问题，EPA 的看法是尚不能作出最后决定。内分泌干扰物研究项目主任 Elaine Francis 说，在对这类化合物作出明确的公共卫生结论之前，EPA 需要进行更多的研究。“当你研究受到影响野生动物中如此多样化生物群体时，当然也包括实验室啮齿类动物，”她说，“也产生了深深的忧虑，我们是否认识到要了解 EDCs 可能对人类的影响，进行大量有关人类研究工作的重要性。”

EPA 目前正在资助低剂量 EDC 暴露研究领域的三项研究，这样做部分是根据 2000 年专家评审的结论，以及国家毒理学计划应 EPA 要求后来进行的低剂量问题报告。在 2001 年的低剂量内分泌干扰物专家评审报告中，专家组承认那时低剂量的影响已被许多研究充分证实，是到了 EPA 考虑再次审阅其目前测试规范的时候了。

“总的一致意见是在该领域内需要作更多的工作，” Francis 说，“从那以来，我们依然认为尚无足够资料表明目前使用的方法不适用于内分泌干扰物。但我们未将大门关上，即我们需做更多的研究，目前我们能做的最好的事情就是支持和促进该领域的研究，而我们已经这样做了。”

Vom Saal 持有不同意见：“目前实施的化学物风险评估程序，以最大可耐受剂量作参考，通常不超过五十倍的剂量范围跨度就是人们在研究中使用的最高值。2005 年 1 月 1 日的《癌症研究》和 2005 年 4 月 *EHP* 上的研究发现剂量几乎低上百万倍的 BPA 有害影响，当你发现这令人难以置信差异时，EPA 却声称它无意研究低剂量作为测试程序的一部分进行，这意味着你不再有科学为



Y染色体的问题：瑞典对渔民暴露于CB-153和p,p'-DDE的一项研究发现这些化学物水平增高引起Y染色体精子比例上升，表明EDC暴露能使男女孩的性比失衡。

基础的测试程序，这完全就是一个政治驱动的程序，因为他们公然无视科学发现。”

从 Newbold 的观点看，她觉得虽然对于 EDCs 的低剂量影响并无疑问，但要证明其对人类的有害影响还需做大量研究工作。“我们花费了大量时间争论是否存在低剂量效应。这真的使我恼怒，”她说。“有低剂量效应，一直都有低剂量效应。问题是，它们有害吗？我们不知道，而我们必须设计研究去回答这个问题。”她补充道，“为了在更高水平上讨论这个问题，我们必须进行更多的流行病学研究。我知道小鼠中有低剂量效应，但我不知道对人类会怎样。”

将性别知识串联起来

将其称之为理论还太早，目前，只能勉强称之为假说：有些观察者提出这样一个问题，胎儿期 EDC 暴露可能会影响性身份，那么如过不考虑生理特征，如何确定是他还是她。

这一想法是以两个基本概念为前提：首先，跨性别（个人有“性别焦虑症”的体验，强烈感觉出生性别错误）有生理学基础，极可能由于在胎儿期神经发育发生的问题；其次，宫内 EDC 暴露可以而且确实干扰胎儿期神经发育。

发表在 1995 年 11 月 2 日版《自然》(Nature) 杂志中的一篇论文，和其它报告一起为第一个概念提供了依据。荷兰脑研究所的 Jiang-Ning Zhou 与其同事研究了异性恋男人和女人，同性恋男人及男到女变性者。他们报道了遗传上男性的变性者（经激素治疗和不可逆变性手术变成女人的男人）具有明显女性脑结构的发现。主管性行为的性双态脑区，终纹床核 (BSTc) 的中央分部的体积男性大于女性。解剖学研究结果表明 BSTc 体积在异性恋和同性恋男人间无显著差别，而异性恋男人比异性恋女人 BSTc 体积大 44%。在男变女的变性者中，BSTc 体积仅为对照男性的 52%—一体积类似于女性。作者写道这些发现“支持性身份的产生是脑发育和性激素相互作用结果的假说。”

但发表于 2002 年 2 月 1 日《神经科学》(Journal of Neuroscience) 杂志的由 Wilson C.J. Chung 及其同事进行的一项研究使以上结果更加复杂。该研究组也是荷兰脑研究所的，报导说男女间 BSTc 大小的差别仅在成人期变得明显，意味着这一现象与其说是因不如说是果。然而作者明确指出，出生前和儿童期两性 BSTc 体积没有显著区别并不排除早期性腺类固醇对 BSTc



无处不在、后果未知的暴露：人类通过许多途径暴露于 EDCs，包括药物、空气污染、杀虫剂及饮用水，但环境暴露的影响尚不清楚。

功能的影响。他们指出早期动物实验表明人类胚胎或新生儿睾丸激素水平可能首先影响早期 BSTc 发育中的突触密度，神经元细胞行为，或神经化学物内容，“这些参数变化可能影响性身份发育，但并不立即引起 BSTc 体积或神经元数目明显改变。”

另一方面，在 2002 年 6 月版的 *EHP* 增刊中，Rochester 大学环境医学和儿科学教授 Bernard Weiss 综述了以性双态无生殖能力行为作为内分泌干扰指标的现有文献。Weiss 举一个有确凿证据的案例说明“脑的性特异区域分化，以及最终其在行为上的表现是由性腺激素引导的，”而此过程受药物和环境污染物的影响。他指出表现和行为的性差异目前还不是（但应该是）公认的发育神经毒理学测试标准。

那么由谁来将这些线索串联起来呢？

Scott Kerlin 是不列颠哥伦比亚大学哲学博士、社会科学家。他花费大量时间追踪 DES 和其它 EDCs 的国际科学文献，同时研究和写作胎儿期 DES 暴露对男性长期健康的影响。他的母亲在妊娠期间就接受过 DES 治疗。

Kerlin 最近对 DES 儿国际网络的 500 名成员进行了一项调查研究，DES 儿国际网络是专门为知道或强烈怀疑他们曾在宫内暴露于 DES 的男性组成的在线资源。他在 2005 年 8 月北达科他州 Minot 举行的国际行为发育研讨会上发表的论文中，报道了 150 多名回应者，他们都确认自己有某种性紊乱。Kerlin 并未声称是 DES 引起了这些性紊乱，但他觉得他的研究结果表明这些结局应收入胎儿期 EDC 暴露潜在影响的相关研究中。

路漫漫

发育期低水平 EDC 暴露是否引起对人类有害的生殖或性相关后果，要对这一基本问题给个结论性答案是非常困难的。科学家认为主要挑战之一就是混合物问题。通常研究人员每次只研究一种化学物的作用，但环境暴露经常涉及无法预测的混合化学物，其暴露剂量和持续时间的差异很大。不太可能对混合物中多种 EDCs 相互间以及与人类生理学间如何相互作用进行全面了解。

对人类有害影响的令人信服的流行病学证据也很难得到，而将科学发现转化为保护公共健康

的实际行为必须有这些资料。Swan的研究是迄今出现的首批此类研究之一,可作为今后低剂量EDC暴露研究的方法学模型。

现在我们是否对EDC有了充分的了解,下一步应由政策和管理层采取相应的措施?有些观察者认为,为了谨慎起见,我们应采取预防性措施。如加利福尼亚和纽约立法机构正在考虑在玩具、儿童护理品和化妆品中限制使用某些邻苯二甲酸酯的议案。一项加利福尼亚法案禁止在三岁或更年幼儿童用的产品中使用BPA。欧洲议会也在2005年表决禁止在玩具和儿童护理用品中使用三种邻苯二甲酸酯增塑剂(DEHP, 二-n-丁基邻苯二甲酸酯, 和苄基丁基邻苯二甲酸酯),同时禁止在儿童可能会放入嘴里的玩具和儿童护理用品中使用另三种邻苯二甲酸酯(邻苯二甲酸二异壬酯, 邻苯二甲酸二异癸酯及二-n-辛基邻苯二甲酸酯)。

佛罗里达大学动物学教授,1996年出版的《我们被偷的未来》(*Our Stolen Future*)一书作者Theo Colborn认为,现在到了行动的时候了。“在动物群体中,我们真正开始意识到问题的严重性,”她说。“如果等到我们对人群所担忧的所有这些群体影响都出现时,那就为时过晚了。”她指出我们已经是第四代在宫内暴露于此类化学物质的个体了,在1930年代中期或1940年代早期之前,此类化学物质从未使用过。

Swan赞同现在有充分的理由将EDC暴露称之为对公共健康的严重威胁。“我并不认为这对个人必然构成威胁,”她说,“但我认为作为群体我们正在受到威胁。我并不是预言我们将面临物种灭绝或诸如此类的事件,但我们已看到夫妇无法怀孕或他们的婴儿睾丸未降等问题,这种令人日益担忧的趋势会影响到整个人群。”

其它观察者却不是如此肯定。专门从事男性不育症诊断和治疗的哥伦比亚大学医学中心男性生殖中心主任Harry Fisch,从他临床观点出发,认为其它因素(包括其它暴露)比EDCs更重要。“天不会塌下来,”他说,“许多时候我们将高剂量暴露的结论推断到了低剂量暴露。我认为我们所见到畸形的头号凶手之一,是做父母的年龄增高,这点却被我们完全忽略了。还有,在归罪于低水平化学物暴露前,我们需要看看我们自己在做些什么。例如,吸烟与塑料保鲜纸相比谁的危害大?我们日常的食物和高脂肪摄入对身体有何影响?在我们责怪其他因素前,我们需要检讨自

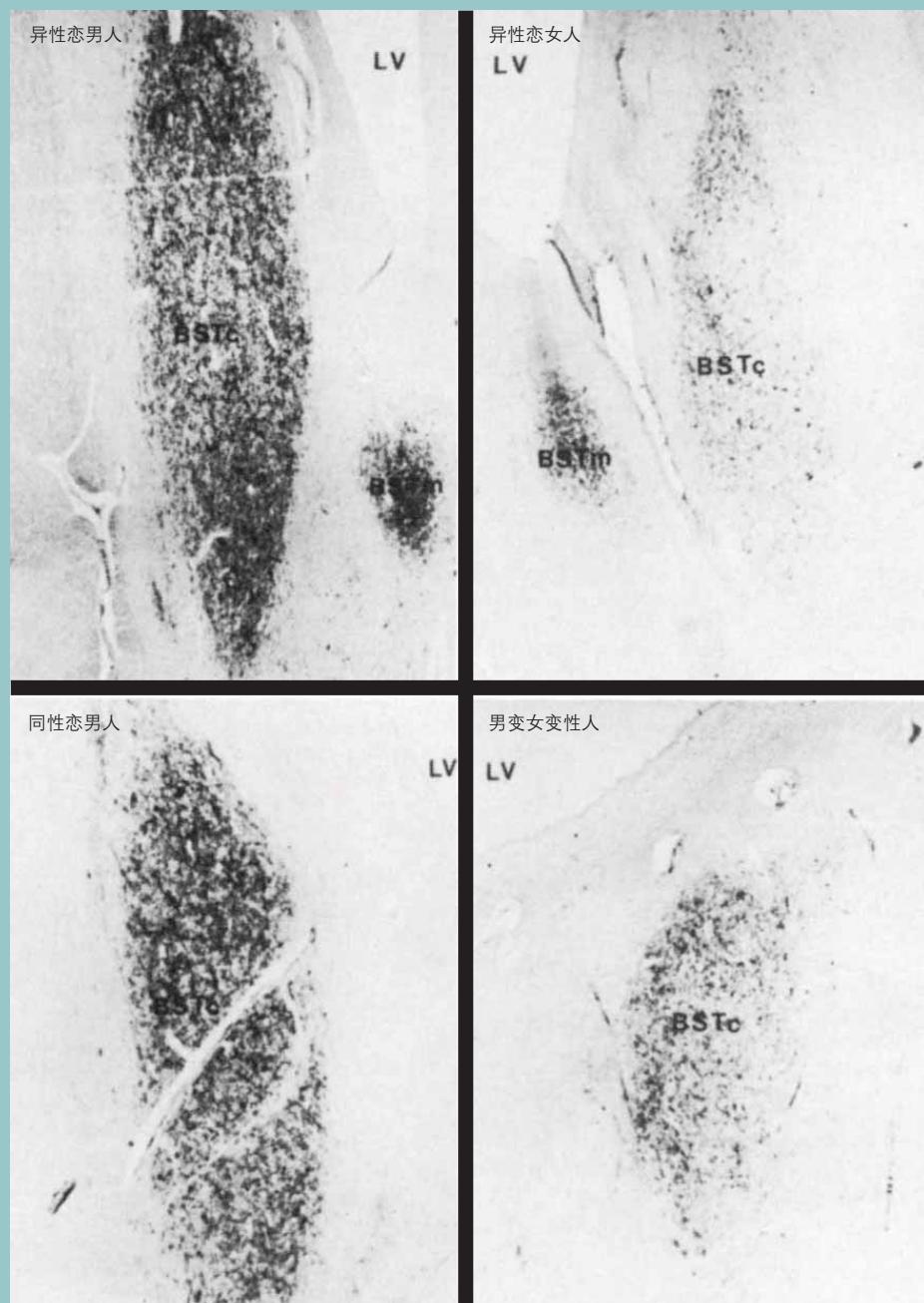
己,看看生活方式对我们健康的影响。”

虽然塑料保鲜纸也许不是人类不育的原因,但科学证据引发的对周围环境EDCs暴露影响的关注却不能置之不理。“警惕是关键,因为我们周围有如此多的化学物,”Burger说,“对化学物影响的了解要三管齐下。可以肯定的是我们有野生动物模型以及观察野生动物群体的研究人员,如

果发生有害情况,很快就能发现。正在进行的流行病学研究非常出色,科研人员密切注视各个方面。当问题出现时,实验科学能够立即成为前者的后盾,迅速查清原因。”

-Ernie Hood

译自 EHP 113:A670-A677 (2005)



复印自: Zhou J-N, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DF, 1995. 人类大脑的性差异及其与变性的关系。《自然》378:68-70

性别基础: 在名为BSTc(BSTc大小因性别而已)脑区域研究中,男变女变性人的BSTc体积与女性类似,引起作者推测这些发现“支持性身份的发育是脑发育和性激素相互作用结果的假说”。